



MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

TRATAMENTO COM INIBIDORES DA JAK

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR – ABHH

Fogliatto LM, Nonino A, Tavares RS, Simoes RS, Bernardo WM.

Elaboração: 20 de maio de 2018.

AS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS (NMPs) SÃO CARACTERIZADAS POR PROLIFERAÇÃO HEMATOPOIÉTICA MIELOIDE ANORMAL, QUE SURGE DA ATIVAÇÃO DE VIAS DE TRANSDUÇÃO DE SINAIS CAUSADAS POR REARRANJOS GENÉTICOS OU MUTAÇÕES. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É REUNIR INFORMAÇÕES SOBRE PACIENTES COM MIELOFIBROSE PRIMÁRIA EM RELAÇÃO AOS INIBIDORES DA VIA JAK/STAT. FOI REALIZADA A PARTIR DA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, ATRAVÉS DO PICO, ONDE P ABORDA PACIENTES COM MIELOFIBROSE PRIMÁRIA, I DE INTERVENÇÃO COM RUXOLITINIBE, INIBIDORES DE JAK, JAKAVI, MOMELOTINIB, PACRITINIB OU FEDRATINIB, TENDO COMO O DESFECHO DE SOBREVIVÊNCIA, MORBIDADE. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, RECUPERANDO 253 TRABALHOS, SENDO QUE DESTES 13 FORAM SELECIONADOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

A mielofibrose primária (MP) é uma neoplasia mieloproliferativa (NMP) originada da transformação neoplásica de célula hematopoiética pluripotente, assinalada por fibrose medular, apesar da presença desta, por si só, não ser sinônimo de MP. Manifesta-se por contagem anormal de elementos figurados do sangue (anemia, trombocitose ou trombocitopenia e leucocitose ou leucopenia). Pode-se identificar ainda sintomas constitucionais inespecíficos tais como febre persistente, perda de peso, sudorese noturna, cansaço e fraqueza. Hematopoiese extramedular, mobilização de células progenitoras hematopoiéticas e esplenomegalia (sendo esta última relacionada a comprometimento negativo da qualidade de vida quando acompanhada de sintomas como dor abdominal) também podem ser observados¹(D).

As NMPs são caracterizadas por proliferação hematopoiética mieloide anormal que surgem da ativação de vias de transdução de sinais causadas por rearranjos genéticos ou mutações, como por exemplo a mutação p.Val617Phe no gene JAK 2 (JAK2 V617F)²(D). A Janus-activated kinase (JAK), família de proteínas com atividade tirosina quinase localizadas no domínio intracelular de receptores de citocinas e fatores de crescimento, é composta por quatro membros (JAK 1, JAK 2, JAK 3 e tirosina quinase 2), envolvidos na transdução dos sinais mediados por citocinas pela via sinalizadora JAK/STAT, regulando, por meio de receptores celulares específicos, a hematopoiese, a imunidade, a inflamação e o crescimento celular³(D).

RESULTADOS

Qual o papel dos inibidores da JAK na mielofibrose primária?

O envolvimento da via JAK/STAT no centro da fisiopatologia molecular justificou o desenvolvimento de medicamentos inibidores desta via. Dentre os inibidores da JAK, o ruxolitinibe (inibidor seletivo tanto da JAK 1 quanto da JAK 2) foi o primeiro medicamento aprovado no tratamento de pacientes com mielofibrose ⁴(B)⁵(D).

Este fármaco foi analisado quanto a sua eficácia e segurança no tratamento de pacientes com Mielofibrose Primária, Mielofibrose pós-Policitemia Vera e Mielofibrose pós-Trombocitemia Essencial, em dois ensaios clínicos multicêntricos (Comfort-I e Comfort-II)^{6,7}(A). Em ambos os estudos, foram incluídos indivíduos com idade superior a 18 anos e que apresentavam doença de risco intermediário 2 ou alto, de acordo com o sistema de escore IPSS - *International Prognostic Scoring System*, com expectativa de vida média de 48 e 27 meses, respectivamente, com *performance status* ECOG igual ou inferior a 3, baço a 5 cm ou mais do rebordo costal esquerdo, e com contagens plaquetárias acima de $100 \times 10^9/L$. No estudo **COMFORT-I** (*Controlled Myelofibrosis Study With Oral JAK Inhibitor Treatment-I*), pacientes foram randomizados para tratamento com ruxolitinibe ou placebo⁶(A). Em relação ao desfecho primário (redução igual ou superior a 35% do volume do baço na 24ª semana de tratamento, acessado por meio da ressonância magnética), identificou-se diferença entre indivíduos tratados com ruxolitinibe (41,9% versus 0,7% no grupo do placebo) ($p < 0,001$) ⁶(A).

Com relação aos desfechos secundários, definidos como: a) duração da resposta terapêutica, b) diminuição do Escore de Sintomas superior ou igual a 50% em relação a linha de base até a 24ª semana (avaliada por meio do MFSAF - *modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form*), c) mudança no escore total de sintomas (da linha de base até a 24ª semana avaliado pelo escore total de sintomas - TSS) e d) sobrevida global, identificou-se que:

- a redução no volume do baço foi mantida nos pacientes tratados com ruxolitinibe, com 67% dos indivíduos apresentando resposta sustentada durante 48 semanas ou mais.
- Melhora de 50% ou mais na pontuação total dos sintomas constitucionais na 24ª semana foi identificada em 45,9% dos pacientes tratados com ruxolitinibe versus 5,3% daqueles que receberam placebo (OR=15,3 com IC95%: 6,9 a 33,7)⁶(A).
- Treze mortes (8,4%) ocorreram no grupo tratado com ruxolitinibe em comparação a 24 (15,6%) identificadas no grupo placebo (hazard ratio=0,50 com IC95% 0,25 a 0,98) em um período adicional de seguimento de quatro semanas (totalizando uma média de seguimento de 51 meses).

Com relação aos eventos adversos não hematológicos (equimoses, tontura, cefaleia), taxas similares foram identificadas em ambos os grupos. Contudo, eventos adversos hematológicos como anemia e trombocitopenia foram mais comuns entre os pacientes que receberam ruxolitinibe ⁶(A).

A análise de 5 anos de seguimento do estudo COMFORT I, demonstrou que 27,7% dos pacientes randomizados para o ruxolitinibe e 25,2% (28/111) dos pacientes que fizeram *crossover* do placebo permaneciam em tratamento. Nenhum paciente se manteve no braço do placebo. Pacientes randomizados para o ruxolitinibe apresentaram uma mediana de duração da resposta esplênica de 168,3 semanas e uma mediana de sobrevida superior ao grupo do placebo (grupo do ruxolitinibe não atingida; grupo do placebo, 200 semanas; HR, 0,69; IC 95%, 0,50-0,96; P=0,025), independentemente de ter feito *crossover* para o ruxolitinibe. O perfil de toxicidade não mudou em relação às análises anteriores⁸(A).

No estudo **COMFORT-II** (*Controlled Myelofibrosis Study With Oral JAK Inhibitor Treatment-II*), 229 indivíduos foram randomizados para tratamento com ruxolitinibe (n=146, dos quais 75% eram positivos para a mutação JAK2 V617F) ou para braço onde a melhor terapia convencional disponível ("*Best Available Therapy*"; - BAT) foi ministrado (n=73, dos quais 67% eram positivos para a mutação JAK2 V617F)⁷(A). Neste estudo, assim como o que havia sido observado no COMFORT-I, foi demonstrado aumento significativo na proporção de doentes que apresentaram redução igual ou superior a 35% do volume do baço identificado na 48ª semana (28% *versus* 0%, com $p < 0,001$)⁷(A). Em análise secundária conduzida em subgrupos de pacientes (de acordo com o sexo, subtipo de mielofibrose, categoria prognóstica e estado de mutação JAK2 V617F) identificou-se redução no volume do baço em todos eles. Taxas de resposta esplênica no subgrupo positivo para a mutação JAK2 V617F foi de 33% no braço do ruxolitinibe *versus* 0% no braço da BAT. As taxas correspondentes no subgrupo negativo para a mutação foram de 14% e 0% respectivamente⁷(A).

Durante este período de acompanhamento, qualidade de vida, analisada por intermédio do HRQoL - *health-related quality of life*, e sintomas associados à mielofibrose apresentaram melhora, com redução da perda do apetite, dispneia, fadiga e insônia, em relação aos níveis basais, para pacientes tratados com ruxolitinibe. Estes parâmetros ficaram estáveis ou pioraram entre indivíduos randomizados para a melhor terapia convencional disponível ⁹(A).

Eventos adversos de qualquer grau que necessitaram redução das doses ou até mesmo interrupção do medicamento foram mais frequentemente relatados entre pacientes mantidos em uso do ruxolitinibe (63% *versus* 15%, respectivamente), sendo que a trombocitopenia e anemia foram observadas com maior frequência entre estes pacientes. Eventos adversos não hematológicos foram raros e principalmente de graus 1 ou 2. Dois casos de leucemia mieloide aguda foram relatados entre pacientes randomizados para a BAT⁷(A). Ao final de 12 meses de seguimento, dez mortes haviam sido notificadas (seis no grupo tratado com ruxolitinibe [4%] e quatro no grupo randomizado para a melhor terapia convencional disponível [5%]), das quais sete mortes (quatro [3%] e três [4%], respectivamente) ocorreram no prazo de 28 dias após a descontinuação dos tratamentos ⁷(A).

O seguimento de 5 anos do estudo COMFORT II evidenciou que nos pacientes alocados no braço do ruxolitinibe que atingiram resposta esplênica, a probabilidade de manter esta resposta é de 0.48 (95% IC, 0.35–0.60) (mediana de 3,2 anos). A sobrevida global mediana, na análise *intention-to-treat* ainda não foi atingida para o braço do ruxolitinibe e foi de 4,1 anos no braço da BAT. (hazard ratio (HR)=0.67; 95% CI, 0.44–1.02; $P=0.06$); o HR-corrigido pelo cross-over foi de 0.44 (95% CI, 0.18–1.04; $P=0.06$). Não houve eventos adversos inesperados com um tempo mais prolongado de tratamento. A análise aos 5 anos evidenciou que uma redução mantida do volume esplênico pode estar associada a benefício na sobrevida¹⁰(A)

Na atualização das recomendações do *European Leukemia Net*, publicadas em 2018, o ruxolitinibe está indicado para pacientes portadores de mielofibrose, apresentando esplenomegalia ou sintomas constitucionais. Novas terapias estão sendo testadas em protocolos clínicos¹¹(A).

O número relativamente reduzido de pacientes incluídos nos estudos COMFORT I e II, a possibilidade de *cross-over* entre os braços de estudo e comparador, e o fato de a sobrevida global não ser um objetivo primário de ambos os estudos dificulta a interpretação quanto ao aumento encontrado desta em pacientes originalmente randomizados para o braço de ruxolitinibe em ambos os estudos. Uma análise exploratória dos dados combinados dos estudos COMFORT-I e COMFORT-II analisou 528 pacientes incluídos em ambos os estudos, com o objetivo de se estudar melhor este impacto na sobrevida global. O risco de morte foi reduzido em 30% nos pacientes que foram originalmente randomizados para o ruxolitinibe, em relação aos pacientes randomizados originalmente para os braços-controle (sobrevida global média de 5.3 vs 3.8 anos, HR 0,70 [95% CI.54-0.91]; $P=0.0065$). Quando se utilizou uma ferramenta estatística para se eliminar a influência do *cross-over* sobre esta

análise (*rank-preserving structural failure time* – RPSFT), essa diferença foi mais pronunciada (sobrevida global média de 5.3 vs 2.3 anos. HR 0.35 [95% CI, 0.23-0.59])¹²(B).

Estudos de braço-único com Ruxolitinibe (UK ROBUST e JUMP) envolveram um número bem maior de pacientes com Mielofibrose Primária ou secundária a PV-ET, e também permitiram a inclusão e análise de pacientes com contagens plaquetárias até $50 \times 10^9/L$ e pacientes com IPSS Intermediário 1 sintomáticos e/ou com esplenomegalia. Estes estudos comprovaram similar eficácia em controle da sintomatologia e redução da esplenomegalia, e perfil de segurança, encontrados nos estudos COMFORT I e II ^{13,14}(A).

Outros inibidores da via *JAK/STAT* também foram avaliados na mielofibrose em estudos fase III. O fedratinib mostrou uma redução importante da sintomatologia e da esplenomegalia em relação ao placebo em pacientes com MFP. Entretanto, devido aos seus efeitos tóxicos, e especial encefalopatia de Wernicke, teve seu desenvolvimento descontinuado ¹⁵(B).

O Pacritinib, inibidor exclusivo de JAK2, foi avaliado em dois estudos randomizados fase III, contra melhor terapia disponível, um deles incluindo o Ruxolitinibe (PERSIST-1 e PERSIST-2). Apesar de induzir uma redução significativa da esplenomegalia e de ser mais tolerado quanto a eventos adversos hematológicos, o FDA suspendeu seu desenvolvimento nos EUA, devido a ocorrência de mortalidade aumentada por eventos cardiovasculares e de ocorrência de hemorragias intracranianas ^{16,17}(A).

O Momelotinibe também foi comparado a melhor terapia disponível em pacientes com MFP (SIMPLIFY-1), incluindo também pacientes que falharam ao Ruxolitinibe (SIMPLIFY-2). A droga falhou em mostrar superioridade em ambos os estudos, em especial em relação ao controle sintomatológico ^{18,19}(A).

RECOMENDAÇÃO:

O ruxolitinibe demonstrou superioridade, em comparação a placebo ou à melhor terapia convencional disponível no tratamento da Mielofibrose Primária e Mielofibrose pós-Policitemia Vera ou pós-Trombocitemia Essencial, no que diz respeito à redução do volume do baço, melhora nos sintomas relacionados à Mielofibrose, melhora na qualidade de vida e na sobrevida global. As respostas obtidas foram sustentadas por período mediano pouco superior a 3 anos e o benefício ocorreu independentemente do subtipo de Mielofibrose, faixa etária, presença ou ausência da mutação JAK2 V617F, níveis de hemoglobina e contagem de plaquetas.

Assim, o Ruxolitinibe está indicado como tratamento de primeira linha em pacientes com Mielofibrose Primária ou Secundária a PV/ET com IPSS Intermediário 2 e Alto Risco, em especial quanto ao controle sintomatológico da doença, assim como uma alternativa terapêutica em pacientes IPSS Intermediário 1 com esplenomegalia e/ou sintomatologia importantes.

REFERÊNCIAS

1. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, Barosi G, Verstovsek S, Birgegard G, Mesa R, Reilly JT, Gisslinger H, Vannucchi AM, Cervantes F, Finazzi G, Hoffman R, Gilliland DG, Bloomfield CD, Vardiman JW. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007;110(4):1092-7. PubMed PMID: 17488875.
2. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M, Skoda RC. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1779-90. PubMed PMID: 15858187.
3. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, Vassiliou GS, Bench AJ, Boyd EM, Curtin N, Scott MA, Erber WN, Green AR; Cancer Genome Project. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005;365(9464):1054-61. Erratum in: *Lancet*. 2005;366(9480):122. PubMed PMID: 15781101.
4. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA, Estrov Z, Fridman JS, Bradley EC, Erickson-Viitanen S, Vaddi K, Levy R, Tefferi A. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1117-27. PubMed PMID: 20843246.
5. Verstovsek S. Ruxolitinib: an oral Janus kinase 1 and Janus kinase 2 inhibitor in the management of myelofibrosis. *Postgrad Med*. 2013;125(1):128-35. Review. PubMed PMID: 23391678.
6. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger M, Miller C, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH Jr, Arcasoy MO, Hexner E, Lyons RM, Paquette R, Raza A, Vaddi K, Erickson-Viitanen S, Koumenis IL, Sun W, Sandor V, Kantarjian HM. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):799-807. PubMed PMID: 22375971.
7. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoops L, Cervantes F, Vannucchi AM, Barbui T, Barosi G. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):787-98. PubMed PMID: 22375970.
8. Srdan Verstovsek, Ruben A. Mesa, Jason Gotlib, Vikas Gupta, John F. DiPersio, John V. Catalano, Michael W. N. Deininger, Carole B. Miller, Richard T. Silver, Moshe Talpaz, Elliott F. Winton, Jimmie H. Harvey, Jr., Murat O. Arcasoy, Elizabeth O. Hexner, Roger M. Lyons, Ronald Paquette, Azra Raza, Mark Jones, Deanna Kornacki, Kang Sun, Hagop Kantarjian, and for the COMFORT-I investigators. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol*. 2017; 10: 55. Published online 2017 Feb 22. doi: 10.1186/s13045-017-0417-z

9. Harrison CN, Mesa RA, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoop L, Squier M, Sirulnik A, Mendelson E, Zhou X, Copley-Merriman C, Hunter DS, Levy RS, Cervantes F, Passamonti F, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br J Haematol*. 2013;162(2):229-39. PubMed PMID: 23672349.
10. C N Harrison, A M Vannucchi, J-J Kiladjian, H K Al-Ali, H Gisslinger, L Knoop, F Cervantes, M M Jones, K Sun, M McQuitty, V Stalbovskaya, P Gopalakrishna and T Barbui, on behalf of the COMFORT-II Investigators. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *J Leukemia*. 2016 Aug; 30(8): 1701–1707. Published online 2016 Jun 17.
11. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018.
12. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Cervantes F, Harrison CN, Paquette R, Sun W, Naim A, Langmuir P, Dong T, Gopalakrishna P, Gupta V. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *J Hematol & Oncol*, 2017; 10:156-162.
13. Mead AJ, Milojkovic D, Knapper S, Garg M, Chacko J, Farquharson M, Yin J, Ali S, Clark RE, Andrews C, Dawson MK, Harrison C. Response to ruxolitinib in patients with intermediate-1, intermediate-2, and high-risk myelofibrosis: results of the UK ROBUST Trial. *Br J Haematol*, 2015, 170:29-39.
14. Al-Ali HK, Griesshammer M, Coutre P, Waller CF, Liberati AM, Schafhausen P, Tavares RS, Giraldo P, Foltz L, Raanani P, Gupta V, Tannir B, Ronco JP, Ghosh J, Martino B, Vannucchi AM. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica*. 2016;101:1065-73
15. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, Cervantes F, Mesa RA, Milligan D, Masszi T, Mishchenko E, Jourdan E, Vannucchi AM, Drummond MW, Jurgutis M, Kuliczowski K, Gheorghita E, Passamonti F, Neumann F, Patki A, Gao G, Tefferi A. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2015;1:643-51
16. Mesa RA, Vannucchi AM, Mead A, Egyed M, Szoke A, Suvorov A, Jakucs J, Perkins A, Prasad R, Mayer J, Demeter J, Ganly P, Singer JW, Zhou H, Dean JP, Te Boekhorst PA, Nangalia J, Kiladjian JJ, Harrison CN. Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017 May;4(5):e225-e236.
17. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, Gerds AT, Stein B, Gupta V, Szoke A, Drummond M, Pristupa A, Granston T, Daly R, Al-Fayoumi S, Callahan JA, Singer JW, Gotlib J, Jamieson C, Harrison C, Mesa R, Verstovsek S. Pacritinib vs Best Available Therapy, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4:652-659.
18. Mesa RA, Kiladjian JJ, Catalano JV, et al. SIMPLIFY-1: a phase iii randomized trial of momelotinib versus ruxolitinib in Janus kinase inhibitor-naive patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2017;35:3844-3850.
19. Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, et al. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017; S2352-3026(17)30237-5.

- 20.** Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm
- 21.** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
- 22.** Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- 23.** Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Qual o papel dos inibidores da JAK na mielofibrose primária?

2. Critérios de elegibilidade

Os principais motivos de exclusão foram: não respondiam ao PICO e desfechos intermediários.

Sem limite de período consultado.

Estudos nas línguas portuguesa, inglesa, espanhola.

Revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos e ensaios clínicos controlados randomizados fases I e II foram excluídos da avaliação.

3. Busca de Artigos

3.1. Bases de Dados

A base de informação científica consultada foi Medline (via PubMed) e busca manual.

3.2. Identificação de descritores

P	Mielofibrose Primária
I	Ruxolitinibe
C	-----
O	Sobrevida, morbidade

3.3. Estratégia de Pesquisa

- #1 – (myelofibrosis OR aleukemic megakaryocytic myelosis OR myeloid metaplasia, osteomyelofibrosis OR myelosclerosis)
- #2 - (JAK inhibitor OR ruxolitinib OR jakafi OR momelotinib OR pacritinib OR fedratinib)

Medline – (myelofibrosis OR aleukemic megakaryocytic myelosis OR myeloid metaplasia, osteomyelofibrosis OR myelosclerosis) AND (JAK inhibitor OR ruxolitinib OR jakafi OR momelotinib OR pacritinib OR fedratinib)

Busca manual – Referência das referências, revisões e guidelines.

4. Avaliação Crítica

4.1. Relevância – importância clínica

Essas diretrizes foram preparadas por meio de uma pergunta clinicamente relevante a fim de reunir informações em medicina para padronizar a conduta, a fim de ajudar na tomada de decisões durante o tratamento.

4.2. Confiabilidade – Validade interna

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca nas bases de informação consultadas foi conduzida de forma independente e cegada, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão, separando-se por fim os trabalhos com potencial relevância. Quando o título e o resumo não fossem esclarecedores, buscou-se o artigo na íntegra. Somente os trabalhos cujos textos completos encontravam-se disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

4.3. Aplicação dos resultados – Validade externa

O nível de Evidência Científica foi classificado por tipo de estudo segundo Oxford²⁰ (tabela 01).

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos / estudos não controlados.
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Tabela 01: Grau de recomendação e força de evidência

A evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (Tabela 02). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD²¹, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore $\geq$ três (3), consistentes (grau A).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (Tabela 03), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE²², considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

Dados do estudo Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	Cálculo da amostra Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
Seleção dos pacientes Critérios de inclusão e exclusão	Pacientes Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização Descrição e alocação vendada	Seguimento dos pacientes Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento Intervenção, controle e cegamento	Análise Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
Desfechos considerados Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	Resultado Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

Tabela 02 - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

Representatividade dos expostos e seleção dos não expostos (máx. 2 pontos)	Definição da exposição (máx. 1 ponto)	Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo (máx. 1 ponto)	Comparabilidade na base do desenho ou da análise (máx. 2 pontos)	Avaliação do desfecho (máx. 1 ponto)	Tempo apropriado de seguimento (máx. 2 pontos)	Escore e nível da evidência
---	--	---	---	---	---	-----------------------------

Tabela 03 - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes

5. Método de Extração e Análise dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (tabela 04).

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados
Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

Tabela 04 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

6. Resultados

Trabalhos recuperados (04/2018)

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-Medline	253

Tabela 05 – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica

7. Aplicação da evidencia – Recomendação

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

A evidência disponível seguirá alguns princípios de exposição:

- Será pelo desfecho;
- Terá como componentes: o número de pacientes, o tipo de comparação, a magnitude e a precisão (desvio padrão e IC95%).

A síntese global será elaborada considerando a evidência descrita e terá a sua força estimada (Oxford²⁰/GRADE²³) em 1b e 1c (graus A) ou forte e em 2a, 2b e 2c (graus B) ou moderada ou fraca ou muito fraca.

8. Conflito de interesse

Não há nenhum conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado por nenhum dos autores.

9. Declaração final

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira em conjunto com as Sociedades de Especialidades, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.



APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES